

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

DOI: 10.15593/2224-9400/2020.4.07

УДК 66.028 + 66.091.3 + 547.875

**А.А. Ботева¹, И.В. Фефилова¹,
О.П. Красных¹, А.В. Шмыров²**

¹Пермский национальный исследовательский
политехнический университет, Пермь, Россия

²Институт механики сплошных сред УрО РАН, Пермь, Россия

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА 3-БЕНЗОИЛ-6- МЕТИЛ-4-ОКСО-1,4-ДИГИДРО-2-ХИНОЛИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ЭТАНОЛАМИНОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ В КОЛБЕ И В ПРОТОЧНОМ РЕАКТОРЕ

Химия потоков значительно продвинулась за последние годы от просто лабораторной техники в органической синтетической химии до сложных многоступенчатых процессов, реализуемых на практике в фармацевтической индустрии и в тонком органическом синтезе. Проведение реакций в потоке не только имеет очевидные преимущества перед реакциями, проводимыми в реакторах периодического действия, такими как высокая безопасность, возможность автоматизации и комбинации с другими технологиями, легкая масштабированность, но и рассматривается как технология, способная изменить подходы в синтетическом мышлении в целом.

Замещенные 4-хинолоны применяются в медицине как эффективные антибактериальные средства. В зависимости от природы заместителей в хинолоновой структуре спектр биологической активности, проявляемой данной молекулой, варьируется от «классической» антибактериальной до антираковой, противовирусной и т.п.

Схема синтеза биологически активных [b]-анелированных 4-хинолонов из метиловых эфиров 3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбонновых кислот с этаноламином в зависимости от условий позволяет получать три- и тетрациклические [b]-анелированные 4-хинолоны. В данной работе приведены результаты исследования протекания реакции метилового эфира 3-бензоил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбонновой кислоты с этаноламином в разных условиях методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и подбор оптимальных условий для проведения данной реакции в потоке.

В качестве ключевых параметров были выбраны: температура, длительность нагрева, наличие уксусной кислоты. В результате изучения реакции установлено, что для более эффективной конверсии исходного соединения 3 и увеличения выхода целевого соединения 4 необходимо проводить синтез при повышенной темпе-

ратуре. Уксусная кислота играет роль катализатора, способствуя более быстрому превращению исходного 3 в ключевое соединение 4.

Даже в условиях эквимольного соотношения соединения 3 и этаноламина и вне зависимости от условий проведения реакции первым в реакционной массе образуется продукт взаимодействия 1:2 (соединение 5), которое при дальнейшем нагреве переходит в целевой продукт 4. Синтез соединения 4 из 5 при контроле реакции методом ВЭЖХ позволяет отнести соединение 5 к кинетическому продукту, а соединение 4 – к термодинамическому продукту реакции.

Проведение реакции метилового эфира 3-бензоил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновой кислоты 3 с этаноламином в проточном реакторе (длина трубки 10 м, общий объем реактора 6,7 мл) не привело к полной конверсии исходного соединения 3 в желаемый продукт 4 при всех использованных условиях, однако позволило сделать ряд выводов, полезных для дальнейшей работы. Несмотря на то, что ранее было показано, что реакция должна проводиться при высокой температуре, проведение реакции в потоке делает невозможным поднятие температуры выше 85 °С по причине повышенного газообразования в системе из-за близости данной температуры к температуре кипения используемого растворителя (1,4-диоксана). Выходом из данной ситуации может служить замена растворителя либо изменение конструкции проточного реактора.

Ключевые слова: химия в потоке, 4-хинолоны, метиловые эфиры 3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновых кислот, [b]-анелированные 4-хинолоны.

**A.A. Boteva¹, I.V. Fefilova¹,
O.P. Krasnykh¹, A.V. Shmyrov²**

¹Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

²Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch
of Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

STUDYING OF THE METHYL 3-BENZOYL-6-METHYL-4-OXO-1,4-DIHYDRO-2-QUINOLINECARBOXILATES REACTION WITH ETHANOLAMINE IN A FLASK AND IN A FLOW REACTOR

The flow chemistry has advanced significantly in recent years from simple laboratory technic of synthetic organic chemistry to complex multistage processes that are implemented in practice in the pharmaceutical industry and in fine organic synthesis. Carrying out reactions in flow not only has obvious advantages over reactions carried out in batch reactors, such as high-grade security, the possibility of automation and combination with other technologies as well as an easy scalability, but is also viewed as a technology that can change the approaches in synthetic thinking in general.

Substituted 4-quinolones are used in medicine as effective antibacterial agents. Depending on the nature of the substituents in the quinolone structure, the spectrum of biolog-

ical activity exhibited by a given molecules varies from "classical" antibacterial to anti-cancer, antiviral, etc.

The synthetic scheme of biologically active [b]-annelated 4-quinolones from methyl 3-aroyl-4-oxo-1,4-dihydro-2-quinolinecarboxylates with ethanolamine makes it possible to obtain tri- and tetracyclic [b]-annelated 4-quinolones in different conditions. This paper presents the results of studying the reaction of methyl 3-benzoyl-6-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-2-quinolinecarboxylates with ethanolamine in different conditions by HPLC and selection of optimal conditions for currying this reaction in a flow.

As the key parameters were chosen the next: temperature, heating duration and presence of acetic acid. It was found that for a more efficient conversion of the starting compound 3 and increasing the yield of the target compound 4, it is necessary to carry out the synthesis at an elevated temperature. Acetic acid plays the role of a catalyst, contributing to the faster conversion of starting 3 into key compound 4.

Even at an equimolar ratio of compound 3 and ethanolamine and regardless of the reaction conditions, the reaction product 1: 2 (compound 5) is the first to form in the reaction mass, which, upon further heating, transforms into the target product 4. Synthesis of compound 4 from 5 under HPLC control of the reaction allows to classify compound 5 as a kinetic product, and compound 4 as a thermodynamic reaction product.

The reaction of methyl 3-benzoyl-6-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-2-quinolinecarboxylates 3 with ethanolamine in a flow reactor (tube length 10 m, total reactor volume 6.7 ml) did not lead to complete conversion of the starting compound 3 into the desired product 4 under all used conditions, however, made it possible to draw a number of conclusions useful for further work. Despite the fact that it was previously shown that the reaction must be carried out at a high temperature, carrying out the reaction in a flow makes it impossible to raise the temperature above 85 ° C due to increased gas formation in the system at the temperature which is close to the boiling point of the solvent used (1,4 -dioxane). A way out of this situation is to replace the solvent or change the design of the flow reactor.

Keywords: *flow chemistry, 4-quinolones, methyl 3-aroyl-4-oxo-1,4-dihydro-2-quinolinecarboxylates, [b]-anelated 4-quinolones.*

Международный союз чистой и прикладной химии (IUPAC) назвал химию в потоке, наряду с такими достижениями, как нанопестициды, твердофазные батареи, направленная эволюция энзимов, 3D-биопечать, одной из технологий, которые изменяют мир [1]. Технологии химии в потоке не только повышают производительность и воспроизводимость химических реакций, дают более эффективный контроль за ходом протекания процесса, повышают выход целевого продукта и его качество, снижают побочные реакции, но и, в конечном итоге, сводят к минимуму риск обращения с опасными веществами, снижая их воздействие на окружающую среду, и предотвращают возможный вред [2]. Проведение синтеза в потоке может облегчить работу с опасными и токсичными реагентами, такими как литийорганические соединения, арил- и винилдиазосоединения [3], фосген [4, 5]. В условиях химии

в потоке данные опасные соединения не требуют выделения и могут быть сразу направлены в новый синтез. В случае проведения нитрования, сульфирования, прямого галогенирования, озонлиза, гидрирования [5] выполнение реакций в потоке позволяет точно контролировать химический процесс и устранять опасности, которые имеют место быть.

Появляется все больше примеров реакций, которые неэффективны, если их проводить классическими периодическими методами, но которые имеют высокие выходы при проведении в условиях потока, как, например, в случае с α -дибромкетонами, популярными синтетическими строительными блоками, которые легко синтезируются в условиях химии в потоке [6] или ди- и тризамещенными алленами [3]. Ряд работ демонстрируют потенциал химии в потоке для создания специализированных полимеров, которые были бы недостижимы с помощью классических методов в колбе [7, 8].

Химия в потоке может быть применена даже к трех-, четырех- и многоступенчатым процессам синтеза [3, 10]. Сочетание химии в потоке с продвинутой автоматизацией и искусственным интеллектом в глобальном смысле рассматривается как революционный подход, меняющий мировоззрение органического синтеза, а в более узком смысле, для отдельно взятой лаборатории, позволяет сократить количество исследователей, необходимых для управления подобными процессами [3, 9, 10, 11]. Кроме того, реакции разного типа могут быть адаптированы под химию в потоке, как, например, показано для реакции нитрования [12] и реакции Гоулда–Якобса [13].

4-хинолоновый фрагмент присутствует в биологически активных соединениях, проявляющих широкий спектр биологической активности в зависимости от природы заместителей вокруг ключевой структуры. В клинической практике 4-хинолоны представлены антибактериальными лекарственными препаратами [13]. Соединения, содержащие 4-хинолоновый фрагмент, находятся на разных стадиях доклинических и клинических исследований по созданию препаратов, обладающих антираковой, антидиабетической, противовирусной и другими видами активности [14–17]. 2,3-Диацил-4-хинолоны **3**, получаемые методом термолиза 1-арил-4,5-диацил-2,3-пирролдионов [18–20], реагируют с O-, N- и N,N-нуклеофилами, что приводит к образованию [b]-аннелированных 4-хинолонов, обладающих антитуберкулезным [21] и анальгетическим действием [22, 23].

Цель данного исследования – изучение реакции метилового эфира 3-бензоил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновой кисло-

ты с 2-аминоэтан-1-олом (этаноломином) (рис. 1) в разных условиях методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и подбор оптимальных условий для проведения данной реакции в потоке. Данное превращение изучалось в проточном реакторе впервые.

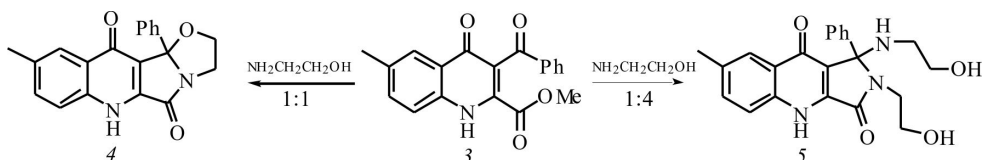


Рис. 1. Реакция метилового эфира 3-бензоил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновой кислоты 3 с этаноламином при различном соотношении реагентов

Ранее было показано, что в зависимости от соотношения 2,3-диацилхинолонов 3 и этаноламина конечными продуктами реакции могут быть тетрациклические 11b-фенил-2,3,6,11b-тетрагидрооксазол[3',2':1,5]пирроло[3,4-b]хинолин-5,11-дионы 4 или трициклические 2-(2-гидроксиэтил)-1-((2-гидроксиэтил)амино)-1-фенил-1,4-дигидро-3H-пирроло[3,4-b]хинолин-3,9(2H)-дионы 5 (см. рис. 1) [24].

В этой работе методом ВЭЖХ изучено протекание реакции в разных условиях на примере взаимодействия метил 6-метил-3-бензоил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоксилата 3 с этаноламином. Условия проведения реакции приведены в табл. 1.

Таблица 1

Условия проведения реакции метилового эфира 3-бензоил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновой кислоты 3 с этаноламином в колбе

Условия	Концентрация исходного 3, ммоль/дм ³	Соотношение реагентов	Наличие уксусной кислоты	Температура бани, °С	Время нагрева, мин
1	32.5	1:1	Нет	25 80 Кипячение	40 40 15
2	32.5	1:1	Да	80 90–100	180 60
3	32.5	1:1	Да	110	360
4	31.12	1:1	Да	110	360
5	31.12	1:1	Нет	110	420

Мониторинг реакции осуществляли методом ВЭЖХ, отбор проб проводили во временных точках, указанных на графиках, где по оси абсцисс представлено время в минутах, по оси ординат – площадь под кривой соответствующего пика (AUC), выраженная в процентах. Параметры, которые изучали, это температура, длительность нагрева, наличие уксусной кислоты.

После прибавления этаноламина к метиловому эфиру 3-бензоил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновой кислоты **3** без добавления уксусной кислоты даже при комнатной температуре можно наблюдать снижение концентрации исходного **3** и образование как три-, так и тетрациклического продукта **4** и **5** (рис. 2). Нагрев реакционной массы до 80 °С и последующее кипячение вызывают резкий рост концентрации продукта **5**, тогда как продукт **4** присутствует в реакционной смеси в незначительных количествах (см. рис. 2).

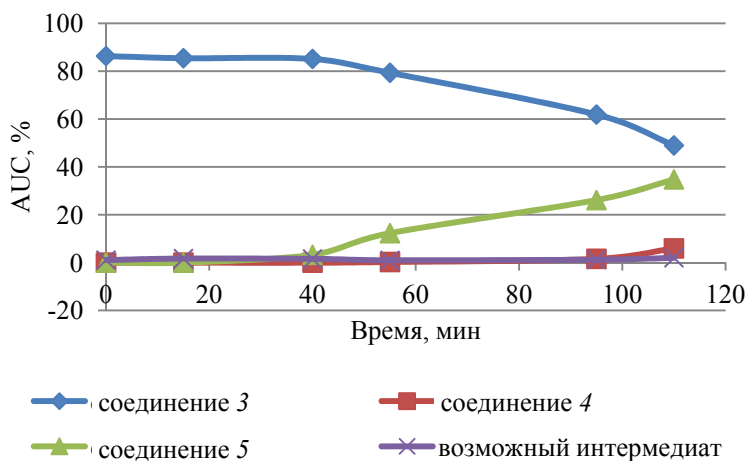


Рис. 2. Зависимость площади под кривой пиков соединений **3**, **4**, **5** (условия 1) от времени проведения реакции

Проведение реакции при 80 °С (условия 2) приводит к более быстрой убыли исходного соединения **3** и более быстрому нарастанию концентрации соединений **4** и **5**, причем продукта **5** в реакционной массе значительно больше, чем продукта **4** (рис. 3).

Проведение реакции при 110 °С (условия 3) демонстрирует в начале нагрева быстрое образование продукта **5** в большей концентрации, чем продукта **4**, но после 2 ч наблюдается заметный рост концентрации продукта **4** и снижение концентрации продукта **5** (рис. 4).

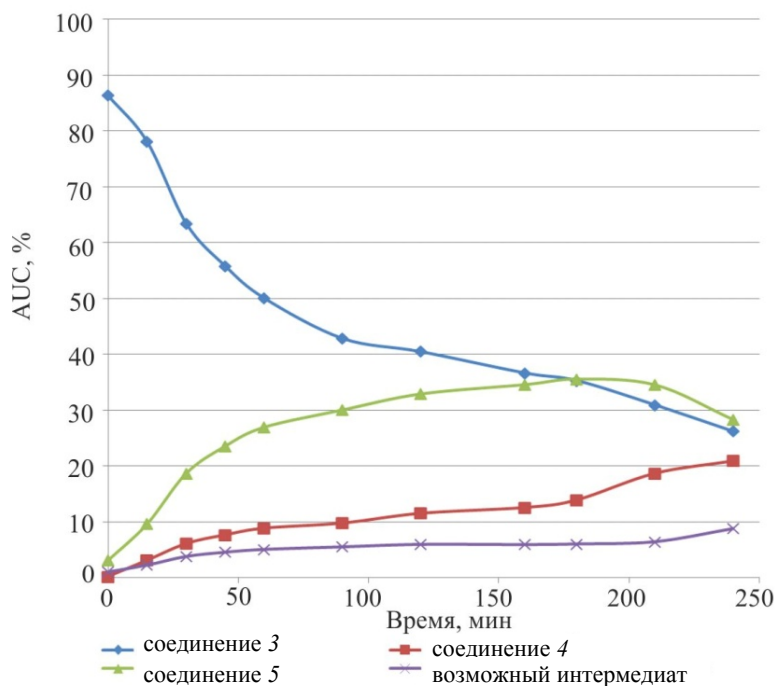


Рис. 3. Зависимость площади под кривой пиков соединений 3, 4, 5 (условия 2) от времени проведения реакции

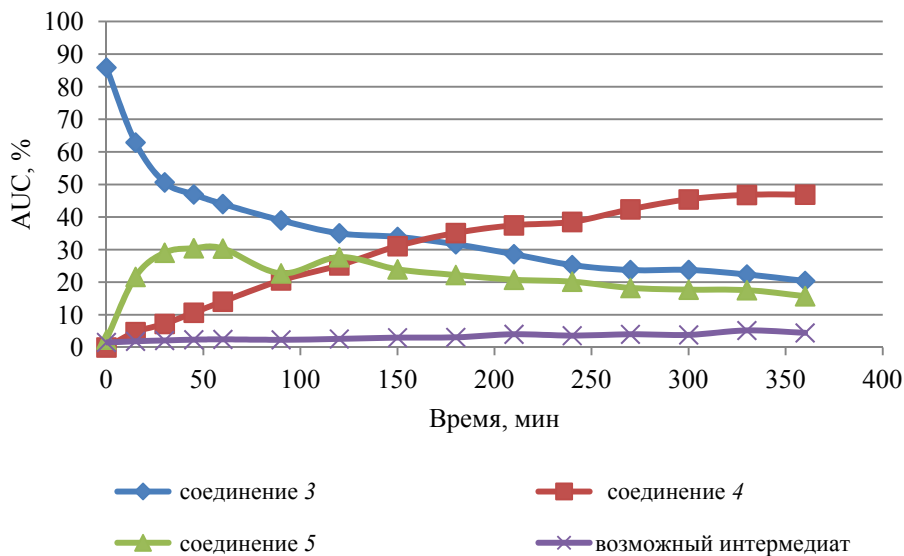


Рис. 4. Зависимость площади под кривой пиков соединений 3, 4, 5 (условия 3) от времени проведения реакции

При проведении реакции при 110 °С в отсутствие уксусной кислоты (условия 5) образование продукта 4 в концентрации, превышающей концентрацию соединения 5, наблюдается только после 4 ч проведения реакции (рис. 5).

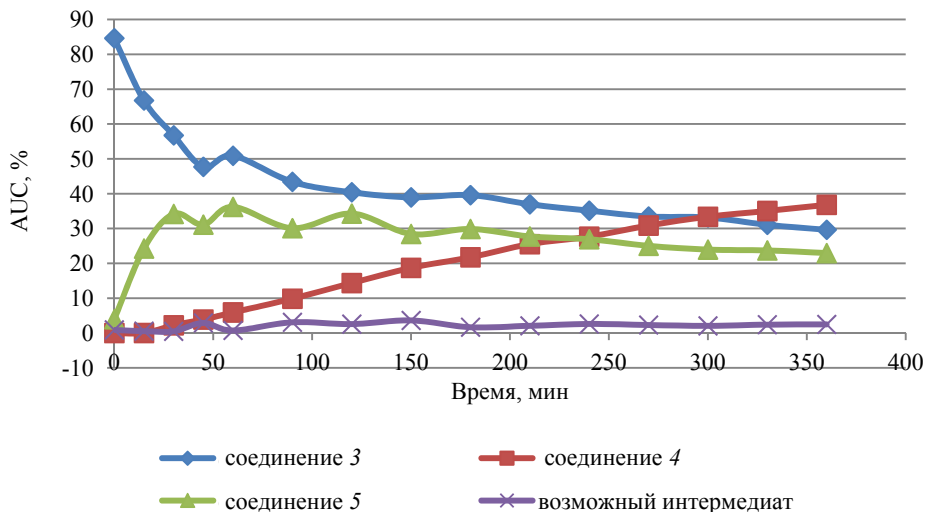


Рис. 5. Зависимость площади под кривой пиков соединений 3, 4, 5 (условия 5) от времени проведения реакции

Типичная хроматограмма реакционной смеси представлена на рис. 6. Пики с временем удерживания 1.580, 3.839 и 3.973 относятся к соединениям 5, 3 и 4 соответственно. Пик с временем удерживания 2.610 может быть отнесен к возможному интермедиату.

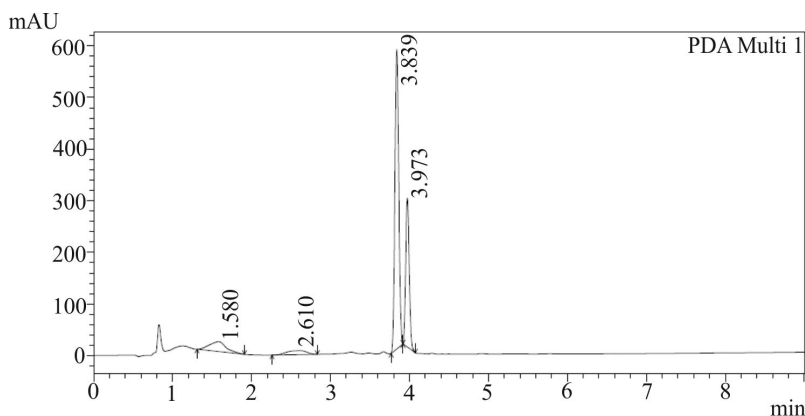


Рис. 6. Хроматограмма реакционной смеси (условия 4), 2 ч от начала реакции

Установлено, что, несмотря на эквимолярное соотношение реагентов и вне зависимости от условий проведения реакции, первым в реакционной массе образуется продукт взаимодействия 1:2 (соединение 5), при дальнейшем нагреве появляется целевое соединение 4. Вероятно, первоначально образуется кинетический продукт 2-(2-гидроксиэтил)-1-((2-гидроксиэтил)амино)-7-метил-1-фенил-1,4-дигидро-3H-пирроло[3,4-b]хинолин-3,9(2H)-дион (соединение 5), который при дальнейшем нагреве трансформируется в термодинамический продукт 9-метил-11b-фенил-2,3,6,11b-тетрагидрооксазоло[3',2':1,5]пирроло[3,4-b]хинолин-5,11-дион (соединение 4). Пробный синтез продукта 4 из соединения 5 (рис. 7) при контроле реакции методом ВЭЖХ подтвердил данное предположение (рис. 8). При контроле реакции методом ВЭЖХ в реакционной смеси при проведении реакции во всех условиях наблюдалось появление пика, который можно приписать образованию возможного интередиата.

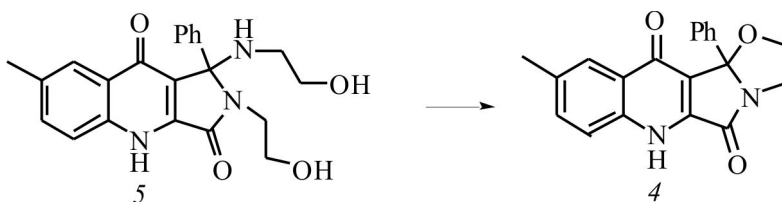


Рис. 7. Синтез соединения 4 из соединения 5

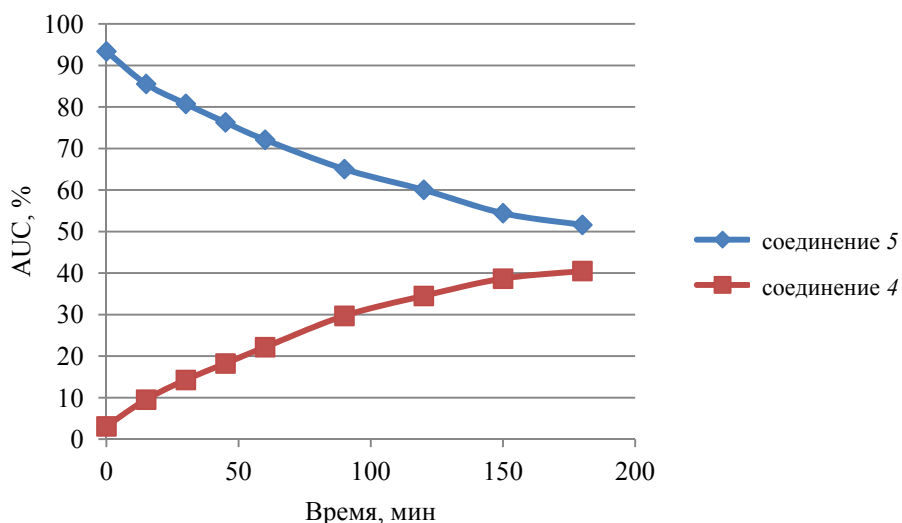


Рис. 8. Зависимость площади под кривой пиков 4, 5 от времени проведения реакции

По результатам изучения реакции в разных условиях при проведении в колбе установлено, что для более эффективной конверсии исходного соединения 3 и увеличения выхода целевого соединения 4 необходимо проводить синтез при повышенной температуре (минимальная температура 80 °С). Присутствие уксусной кислоты в качестве катализатора способствует более быстрой конверсии исходного соединения 3. При увеличении загрузки наблюдали увеличение образования кинетического продукта 4, что может свидетельствовать о перспективах оптимизации процесса при проведении в проточном реакторе.

Исследовали возможность проведения реакции метилового эфира 3-бензоил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновой кислоты 3 с этаноламином в проточном реакторе, при этом в ходе экспериментов изменяли следующие параметры: температура, концентрация, наличие катализатора, время, способ загрузки (табл. 2). Мониторинг реакции в разных условиях (1–5) осуществляли методами ТСХ и ВЭЖХ.

Таблица 2

Условия реакции метилового эфира 3-бензоил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновой кислоты 3 с этаноламином в проточном реакторе

Условия	Концентрация исходного 3, ммоль/дм ³	Соотношение реагентов	Наличие уксусной кислоты	Температура бани, °С	Продолжительность реакции, мин	Способ загрузки	Соотношение исходного 3 и продуктов реакции 4, 5
1	12,45	1:1	Да	90	180	Непрерывный	1:0,1:0,1
2	12,45	1:1	Да	85	300	Непрерывный	1:0,18:0,20
3	12,45	1:1	Да	85	180	Периодический	1:0,11:0,14
4	28,29	1:1	Да	85	180	Непрерывный	1:0,19:0,74
5	25,93	1:2	Нет	85	90	Непрерывный	1 : 0.68 : 1.7

Несмотря на тот факт, что чем выше температура реакционной среды, тем больше скорость реакции, температура 85 °С предпочтительнее для проведения данной реакции в проточном реакторе, поскольку температура 90 °С близка к температуре кипения диоксана, что приводит к повышенному газообразованию и нарушению непре-

рывности потока. Способ загрузки проточного реактора (условия 1 и 3, см. табл. 2) не влияет на выходы продуктов.

Проведение реакции в низких концентрациях (условия 1–3, см. табл. 2) приводит к образованию продукта 5. Желаемый продукт 4 присутствует в реакционной массе в меньшем количестве, кроме того, большое количество исходного 3 также присутствует в реакционной массе, т.е. конверсия неполная.

Проведение реакции при более высокой концентрации требует дополнительной модификации конструкции реактора. При более высокой концентрации (условия 4, 5, см. табл. 2) по результатам в пробе присутствует исходное соединение 3, желаемый продукт 4, побочный продукт 5. Концентрация продукта 4 выше, чем в случае проведения аналогичной реакции при более низкой концентрации.

Изменение соотношения реагентов с 1:1 до 1:2 (условия 5) приводит к увеличению образования побочного продукта 5 и не влияет на количество продукта 4; полной конверсии исходного 3 не происходит.

Таким образом, показано, что реакция метилового эфира 3-бензоил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновой кислоты 3 с этаноламином может быть адаптирована к условиям химии в потоке с учетом использования для изготовления реактора материалов, устойчивых к высоким температурам органических растворителей. Ограниченная растворимость исходного соединения 3 в большинстве обычных органических растворителей требует подбора незаурядного высококипящего растворителя с хорошей растворяющей способностью или дополнительной модификации проточного реактора, чтобы создать приемлемую концентрацию исходного 3 в реакционной среде.

Экспериментальная часть. Метилловый эфир 6-метил-3-бензоил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоксилата 3 растворили в 1,4-диоксане при нагревании, охладили до комнатной температуры, добавили 0,057 г (0,9336 ммоль) этаноламина (условия 4), добавили 300 мкл уксусной кислоты. Выдерживали на масляной бане при 110 °С. Концентрации, время реакции, условия указаны в табл. 1. Мониторинг реакции проводили методом ВЭЖХ, отбирая по 20 мкл реакционной массы, разбавляя их 680 мкл ацетонитрила во временных точках, указанных на графиках. ВЭЖХ анализ проводили с помощью аналитической ВЭЖХ-системы Shimadzu Prominence XR Колонка Shim-pack XR-ODS II 2.0 mm. d x 75 mm., детектор – диодно-матричный SPD-20MA. В качестве жидкой фазы использовали смесь ацетонитрил (с 0,05 %

трифторуксусной кислоты) – вода (с 0,1 % трифторуксусной кислоты). Детектирование проводили при длине волны 254 нм. Использовался 6-минутный линейный градиент от 30 до 95 % ацетонитрила. Объем закола пробы – 2 мкл.

Реакцию метилового эфира 3-бензоил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновой кислоты 3 с этаноламином проводили в проточном реакторе (фторопласт), длина трубки 10 м, диаметр 0,92 мм, общий объем реактора 6,7 мл. Исходные вещества растворяли в диоксане и подавали в реактор с помощью поршневых насосов SPLab02, Shenchen. Скорости подачи реагентов приведены в табл. 3. Условия конкретных реакций и соотношения реагентов приведены в табл. 2.

Таблица 3

Скорости подачи реагентов при проведении синтеза
в поточном реакторе

Условия	Скорость подачи, мкл/мин		
	исходного 3	этанолamina	уксусной кислоты
1	2,068	0,0826	0,0826
2	1,241	0,0496	0,0496
3	0,62	0,0248	0,0248
4	1,887	0,1715	0,1715
5	61,85	5,154	–

Мониторинг реакции проводили методом ТСХ и ВЭЖХ. Для мониторинга методом ВЭЖХ отбирали по 20 мкл реакционной массы, разбавляя их 680 мкл ацетонитрила во временных точках, указанных на графиках. Для ТСХ использовали пластины Sorbfil, в качестве элюента – смесь бензол: ацетон в соотношении 1:1. Детекцию проводили в УФ свете (254 нм). ВЭЖХ анализ проводили с помощью аналитической ВЭЖХ-системы Shimadzu Prominence XR. Колонка Shim-pack XR-ODS II 2.0 mm. d x 75 mm., детектор – диодно-матричный SPD-20MA. В качестве жидкой фазы использовали смесь ацетонитрил (с добавлением 0,05 % трифторуксусной кислоты) – вода (с добавлением 0,1 % трифторуксусной кислоты). Хроматографирование проводили при 10-минутном линейном градиенте ацетонитрила от 5 до 95 % с детектированием при длине волны 254 нм. Объем пробы – 1 мкл.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Пермского края в рамках научного проекта №С-26/174.2.

Список литературы

1. Gomollón-Bel F. Ten chemical innovations that will change our world // *Chemistry International*. – 2019. – Vol. 41. – P. 12–17.
2. Porta R., Benaglia M., Puglisi A. Flow chemistry: recent developments in the synthesis of pharmaceutical products // *Organic Process Research & Development*. – 2016. – Vol. 20. – P. 2–25. DOI: [org/10.1021/acs.oprd.5b00325](https://doi.org/10.1021/acs.oprd.5b00325)
3. Fitzpatrick D.E., Battilocchio C., Ley S.V. Enabling technologies for the future of chemical synthesis // *ACS Central Science*. – 2016. – Vol. 2. – P. 131–138. DOI: [org/10.1021/acscentsci.6b00015](https://doi.org/10.1021/acscentsci.6b00015)
4. Guidi M., Seeberger P.H., Gilmore K. How to approach flow chemistry // *Chemical Society Reviews*. – 2020. DOI: [org/10.1039/C9CS00832B](https://doi.org/10.1039/C9CS00832B). – URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/cs/c9cs00832b#!divAbstract> (дата обращения: 20.10.2020).
5. Hartman R.L. Flow chemistry remains an opportunity for chemists and chemical engineers // *Current Opinion in Chemical Engineering*. – 2020. – Vol. 29. – P. 1–9. DOI: [org/10.1016/j.coche.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/j.coche.2020.05.002)
6. Continuous flow chemistry: a discovery tool for new chemical reactivity patterns / J. Hartwig, J.B. Metternich, N. Nikbin, A. Kirschning, S.V. Ley // *Organic Biomolecular Chemistry*. – 2014. – Vol. 12. – P. 3611–3615. DOI: [org/10.1039/c4ob00662c](https://doi.org/10.1039/c4ob00662c)
7. Controlling molecular weight distributions through photoinduced flow polymerization / N. Corrigan, A. Almasri, W. Taillades, J. Xu, C. Boyer // *Macromolecules*. – 2017. – Vol. 50(21). – P. 8438–8448. DOI: [org/10.1021/acs.macromol.7b01890](https://doi.org/10.1021/acs.macromol.7b01890)
8. Oxygen tolerance in living radical polymerization: investigation of mechanism and implementation in continuous flow polymerization / N. Corrigan, D. Rosli, J.W.J. Jones, J. Xu, C. Boyer // *Macromolecules*. – 2016. – Vol. 49(18). – P. 6779–6789. DOI: [org/10.1021/acs.macromol.6b01306](https://doi.org/10.1021/acs.macromol.6b01306)
9. Lutz F. Tietze, Deshan Liu Continuous-flow microreactor multi-step synthesis of an aminonaphthalene derivative as starting material for the preparation of novel anticancer agents // *Archive for Organic Chemistry*. – 2008. – Vol. 8. – P. 193–210. DOI: [10.3998/ark.5550190.0009.816](https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0009.816)
10. Fitzpatrick D.E., Ley S.V. Engineering chemistry for the future of chemical synthesis // *Tetrahedron*. – 2018. – Vol. 74. – P. 3087–3100. DOI: [org/10.1016/j.tet.2017.08.050](https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.08.050)
11. Continuous flow upgrading of selected C2–C6 platform chemicals derived from biomass / R. Gérardy, D.P. Debecker, J. Estager, P. Luis, J.-C.M. Monbaliu // *Chemical Reviews*. – 2020. – Vol. 120. – P. 7219–7347. DOI: [org/10.1021/acs.chemrev.9b00846](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00846)
12. Kulkarni A.A. Continuous flow nitration in miniaturized devices // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – Vol. 10. – P. 405–424. DOI: [10.3762/bjoc.10.38](https://doi.org/10.3762/bjoc.10.38)

13. Synthesis of fused pyrimidinone and quinolone derivatives in an automated high-temperature and high-pressure flow reactor / J. Tsoung, A.R. Bogdan, S. Kantor, Y. Wang, M. Charaschanya, S.W. Djuric // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 82. – P. 1073–1084. DOI: 10.1021/acs.joc.6b02520

14. Quinolone antimicrobial agents / Eds. D.C. Hooper, E. Rubinstein. – Washington: ASM Press, 2003. – 592 p.

15. Mugnaini C., Pasquini S., Corelli F. The 4-quinolone-3-carboxylic acid motif as a multivalent scaffold in medicinal chemistry // *Current Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 16. – P. 1746–1767. DOI: 10.2174/092986709788186156

16. C-6 aryl substituted 4-quinolone-3-carboxylic acids as inhibitors of hepatitis C virus / Yue Lei Chen, J. Zacharias, R. Vince, R.J. Geraghty, Z. Wang // *Bioorganic Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 20. – P. 4790–4800. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.05.066

17. Abeer Ahmed, Mohsen Daneshtalab Nonclassical biological activities of quinolone derivatives // *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2012. – Vol. 15(1). – P. 52–72. DOI: 10.18433/J3302N

18. A synthesis of 4-quinolone-3-carboxylic acids via pyrolysis of N-aryldioxopyrrolines / Kunihiro Mohri, Akihiko Kanie, Yoshie Horiguchi, Kimiaki Isobe // *Heterocycles*. – 1999. – Vol. 51, № 10. – P. 2377–2384. DOI: 10.3987/COM-99-8629

19. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XXII. Термолиз 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов / А.Н. Масливец, О.П. Красных, Л.И. Смирнова, Ю.С. Андрейчиков // *ЖОрХ*. – 1989. – Т. 25, вып. 5. – С. 1045–1053.

20. Синтез, молекулярная и кристаллическая структура метил-3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоксилатов / А.А. Ботева, И.В. Фефилова, О.П. Красных, Е.Б. Бабушкина, П.А. Слепухин // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2014. – № 3. – С. 731–738.

21. 1Н-Пирроло[3,4 – b]хинолин – 3,9(2Н,4Н) – дионы, обладающие противотуберкулезной активностью и способ их получения: пат. 2457208 Рос. Федерация / А.А. Ботева, О.П. Красных, С.Ю. Солодников, С. Францблау, Б. Ван. – № 2009125914/04; заявл. 06.07.09; опубл. 27.07.12. Бюл. № 21 – 10 с.

22. Анальгезирующее средство: пат. 2634618 Рос. Федерация / А.А. Ботева, И.В. Фефилова, О.П. Красных, Г.А. Люшина, В.В. Маслова, Солодников С.Ю. – № 2016117456; заявл. 04.05.16, опубл. 02.11.17. Бюл. №31. – 16 с.

23. Synthesis and Analgesic Activity of [b]-Annulated 4-Quinolones / А.А. Boteva, I.V. Fefilova, G.A. Triandafilova [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2019. – Vol. 53. – P. 616–619. DOI: org/10.1007/s11094-019-02048-2

24. Ботева А.А. Синтез, модификация и биологическая активность метил 3-(гет)ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоксилатов: дис. ... канд. фарм. наук. – Пермь, 2008. – 187 с.

References

1. Gomollón-Bel Fernando. Ten chemical innovations that will change our world. *Chemistry International*, 2019, vol. 41, pp.12-17.
2. Riccardo Porta, Maurizio Benaglia, Alessandra Puglisi. Flow chemistry: recent developments in the synthesis of pharmaceutical products. *Organic Process Research & Development*, vol. 20, pp. 2-25. DOI: org/10.1021/acs.oprd.5b00325
3. Daniel E. Fitzpatrick, Claudio Battilocchio, Steven V. Ley. Enabling technologies for the future of chemical synthesis. *ACS Central Science*, 2016, vol. 2, pp. 31-138. DOI: org/10.1021/acscentsci.6b00015
4. Mara Guidi, Peter H. Seeberger, Kerry Gilmore. How to approach flow chemistry. *Chemical Society Reviews*, 2020. DOI: org/10.1039/C9CS00832B, available at: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/cs/c9cs00832b#!divAbstract> (accessed 20 October 2020).
5. Ryan L Hartman. Flow chemistry remains an opportunity for chemists and chemical engineers. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 2020, vol. 29, pp. 1-9. DOI: org/10.1016/j.coche.2020.05.002
6. Jan Hartwig, Jan B. Metternich, Nikzad Nikbin, Andreas Kirschning, Steven V. Ley. Continuous flow chemistry: a discovery tool for new chemical reactivity patterns. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2014, vol. 12, pp. 3611-3615. DOI: org/10.1039/c4ob00662c
7. Nathaniel Corrigan, Abdulrahman Almasri, Werner Taillades, Jiangtao Xu, Cyrille Boyer. Controlling molecular weight distributions through photoinduced flow polymerization. *Macromolecules*, 2017, vol. 50(21), pp. 8438-8448. DOI: org/10.1021/acs.macromol.7b01890
8. Nathaniel Corrigan, Dzulfadhli Rosli, Jesse Warren Jeffery Jones, Jiangtao Xu, Cyrille Boyer. Oxygen tolerance in living radical polymerization: investigation of mechanism and implementation in continuous flow polymerization. *Macromolecules*, 2016, vol. 49(18), pp. 6779-6789. DOI: org/10.1021/acs.macromol.6b01306
9. Lutz. F. Tietze, Deshan Liu. Continuous-flow microreactor multi-step synthesis of an aminonaphthalene derivative as starting material for the preparation of novel anticancer agents. *Archive for Organic Chemistry*, 2008, vol. 8, pp. 193-210. DOI: 10.3998/ark.5550190.0009.816
10. Daniel E. Fitzpatrick, Steven V. Ley. Engineering chemistry for the future of chemical synthesis. *Tetrahedron*, 2018, vol.74, pp. 3087-3100. DOI: org/10.1016/j.tet.2017.08.050
11. Romaric Gérardy, Damien P. Debecker, Julien Estager, Patricia Luis, Jean-Christophe M. Monbaliu. Continuous flow upgrading of selected C2–C6 platform chemicals derived from biomass. *Chemical Reviews*, 2020, vol. 120, pp. 7219-7347. DOI: org/10.1021/acs.chemrev.9b00846
12. Amol A. Kulkarni. Continuous flow nitration in miniaturized devices. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2014, vol. 10, pp. 405–424. DOI:10.3762/bjoc.10.38

13. Jennifer Tsoung, Andrew R. Bogdan, Stanislaw Kantor, Ying Wang, Manwika Charaschanya, Stevan W. Djuric. Synthesis of fused pyrimidinone and quinolone derivatives in an automated high-temperature and high-pressure flow reactor. *The Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol. 82, pp. 1073-1084. DOI: 10.1021/acs.joc.6b02520
14. Hooper D.C., Rubinstein E. Quinolone antimicrobial agents. 3rd ed. Washington, ASM Press, 2003, 592 p.
15. Claudia Mugnaini, Serena Pasquini, Federico Corelli. The 4-quinolone-3-carboxylic acid motif as a multivalent scaffold in medicinal chemistry. // *Current Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 16, pp. 1746-1767. DOI: 10.2174/092986709788186156
16. Chen Yue Lei Chen, Jeana Zacharias, Robert Vince, Robert J. Geraghty, Zhengqiang Wang. C-6 aryl substituted 4-quinolone-3-carboxylic acids as inhibitors of hepatitis C virus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 20, pp. 4790-4800. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.05.066
17. Abeer Ahmed, Mohsen Daneshlab. Nonclassical biological activities of quinolone derivatives. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2012, vol. 15(1), pp. 52-72. DOI: 10.18433/J3302N
18. Kunihiro Mohri, Akihiko Kanie, Yoshie Horiguchi, Kimiaki Isobe. A synthesis of 4-quinolone-3-carboxylic acids via pyrolysis of N-aryldioxopyrrolines. *Heterocycles*, 1999, vol.51, no.10, pp. 2377-2384. DOI: 10.3987/COM-99-8629
19. Maslivets A.N., Krasnykh O.P., Smirnova L.I., Andreychikov Yu.S. Pyatichlennye dioksoheterotsikly. XII. Termoliz 1-aril-4-aroil-5-metoksikarbonil-2,3-digidro-2,3-pirroldionov [Five-membered 2,3-dioxoheterocycles. Thermolysis of 1-aryl-4-aroil-5-methoxycarbonyl-2,3-dihydro-2,3-pyrroldione]. *Zhurnal organicheskoy himii*, 1989, no. 2, pp. 1045-1053.
20. Boteva A.A., Fefilova I.V., Krasnykh O.P., Babushkina E.B., Slepuhin P.A. Sintez, molekulyarnaya i kristallicheskaya struktura metil-3-aroil-4-okso-1,4-digidro-2-hinolinkarboksilatov [Synthesis, molecular and crystal structure of methyl-3-aroil-4-oxo-1,4-dihydro-2-quinolinecarboxylates]. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya*, 2014, no. 3, pp. 731-738.
21. Boteva A.A., Krasnykh O.P., Solodnikov S.Yu., Francblau S., Van B. 1H-Pirrolo[3,4-b]hinolin – 3,9(2H,4H) – diony, obladayushchie protivotuberkuleznoj aktivnost'yu i sposob ih polucheniya [1H-pyrrolo[3,4-b]quinoline-3,9(2H,4H)-diones exhibiting antituberculosis activity and method for preparing them]. Patent 2457208 Rossiiskaia Federatsiia no. 2009125914/04 (2012).
22. Boteva A.A., Fefilova I.V., Krasnykh O.P., Lyushina G.A., Maslova V.V., Solodnikov S.Yu. Anal'geziruyushchee sredstvo [Analgesic means]. Patent 2634618 Rossiiskaia Federatsiia no. 2016117456 (2017).
23. Boteva A.A., Fefilova I.V., Triandafilova G.A., Maslova V.V., Solodnikov S.Yu. Synthesis and Analgesic Activity of [b]-Annelated 4-Quinolones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2019, 53, p. 616-619. DOI: org/10.1007/s11094-019-02048-2

24. Boteva A.A. Sintez, modifikatsiya i biologicheskaya aktivnost' metil 3-(get)aroil-4-okso-1,4-digidro-2-khinolinkarboksilatov [Synthesis, modification and biological activity of methyl 3-(het)aroyl-4-oxo-1,4-dihydro-2-quinolinecarboxylates]. Abstract of Ph. D. thesis. Perm, 2008, 187 p.

Получено 01.11.2020

Об авторах

Ботева Анастасия Андреевна (Пермь, Россия) – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры химии и биотехнологии Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: aboteva@pstu.ru).

Фефилова Ирина Вячеславовна (Пермь, Россия) – инженер Научно-образовательного центра прикладных химических и биологических исследований Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, ул. Королева, 21; e-mail: magoartois@rambler.ru).

Красных Ольга Петровна (Пермь, Россия) – кандидат химических наук, доцент кафедры химии и биотехнологии Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: ol.krasnykh@gmail.com).

Шмыров Андрей Викторович (Пермь, Россия) – младший научный сотрудник лаборатории гидродинамической устойчивости Института механики сплошных сред УрО РАН (614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 1; e-mail: shmyrov@icmm.ru).

About the authors

Anastasiya A. Boteva (Perm, Russian Federation) – Ph.D. in Pharmaseutical Sciences, Associate Professor, Department of Chemistry and Biotechnology, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990; e-mail: aboteva@pstu.ru).

Irina V. Fefilova (Perm, Russian Federation) – Engineer, Research and Educational Center of Applied Chemical and Biological Research, Perm National Research Polytechnic University (21, Korolyova str., Perm, 614990; e-mail: magoartois@rambler.ru).

Olga P. Krasnykh (Perm, Russian Federation) – Ph.D. in Chemical Sciences, Associate Professor, Department of Chemistry and Biotechnology, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990; e-mail: ol.krasnykh@gmail.com)

Andrey V. Shmyrov (Perm, Russian Federation) – Junior researcher of laboratory of hydrodynamic stability, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of Russian Academy of Sciences (1, Korolyova str., Perm, 614013; e-mail: shmyrov@icmm.ru).